

(Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ung. Franz Joseph-Universität in Szeged, Ungarn [Vorstand: Prof. Dr. *Stefan Rusznyák*].)

## **Erfolgreiche kombinierte Behandlung der experimentellen Sublimatvergiftung mittels wiederholter Venenpunktionen und Zufuhr von physiologischer Kochsalzlösung.**

Von

**Andreas Korányi.**

(Eingegangen am 2. Januar 1935.)

In unseren mit *Rusznyák* gemeinsam ausgeführten, bisher noch unveröffentlichten Experimenten riefen wir durch Plasmapherese nach der bekannten Methode von *L. Leiter* einerseits bei gesunden Tieren, andererseits bei durch Uran vergifteten Tieren Ödembildung hervor, und kamen dabei zu der Beobachtung, daß die nach Uranvergiftung durch Plasmapherese hypoproteinämisch gewordenen Tiere die Vergiftung zum größten Teil überlebten, obwohl sie mit letalen Dosen vergiftet wurden. Diese unsere Beobachtungen brachten wir mit der in den letzten Jahren bereits allgemein anerkannten günstigen therapeutischen Wirkung des Kochsalzes bei Nephritiden in Zusammenhang.

Die Kochsalzbehandlung der Nephritiden wurde von *Blum* als ersten empfohlen; *Blum* ist hierbei von der Beobachtung ausgegangen, daß es ihm in einem Fall von diabetischer Azidose, die mit Azotämie und Chloropenie verbunden war, gelungen ist, die Azidose mittels Kochsalzdarreichung zu beheben. *Blum* machte ferner die Beobachtung, daß die hypochlorämische Azotämie, worauf immer der Salzverlust des Organismus zurückzuführen sei, durch Darreichung von Kochsalz stets zu beheben ist. Auf Grund dieser Beobachtung gelangte er zu der Annahme, daß der Organismus zum Schutze des normalen osmotischen Druckes die Azotämie hervorbringt. Diese Theorie ist inzwischen von mehreren Autoren angegriffen und kann wohl als widerlegt betrachtet werden. Unabhängig von dieser Theorie konnten *Blum* und seine Schüler *Bernard-Laudet*, *Landau*, *Lemierre* usw., ferner auch *Kalapos*, *Graf*, *Loeb*, *Czonicz* und *Karády* usw. bei mit Hypochlorämie verbundener Azotämie renalen Ursprunges günstige Resultate erzielen. Weitere Versuche zeigten jedoch, daß die Kochsalzdarreichung auch dann günstige Resultate aufzuweisen vermag, wenn die Erkrankung nicht mit Hypochlorämie, sondern mit normalem Kochsalzgehalt einhergeht.

Äußerst beachtungswert sind auf diesem Gebiete die Untersuchungen von *Mazgon*, die bei experimenteller Chromnephritis mit normalem Blutchloridgehalt die günstige Wirkung der Kochsalztherapie beweisen konnte. *Mazgon* vergiftete Kaninchen mit letalen Dosen von Kaliumbichromat und verabreichte den Tieren Kochsalzlösung in verschiedener Form (peroral, subcutan, intravenös) wobei sie fand, daß die auf diese Weise behandelten Tiere in etwa 70% die Vergiftung überlebten. Die günstigste Wirkung konnte sie mit der peroralen Verabreichung von 0,9% Kochsalzlösung erzielen. Über schöne Resultate berichten ferner auch die Untersuchungen von *Jeney*, dem es gelungen ist, einen Teil der vergifteten Tiere durch täglich verabreichte Kochsalzinfusionen am Leben zu halten. Von großer

Bedeutung ist die unlängst erschienene Arbeit von *Farkas*, der als erster diejenigen Formen der chronischen urämisierenden Nephritis bezeichnet, bei welchen durch eine mit gleichzeitiger Flüssigkeitsdarreichung verbundene Kochsalztherapie Resultate zu erzielen sind. Die Verabreichung der Kochsalzlösungen richtet sich hierbei nach dem Blutchlorgehalt; *Farkas* bezeichnet sein Vorgehen mit dem Namen „Salzwassertherapie“, und konnte dessen günstige Wirkung in einer Reihe von gründlich beobachteten Fällen nachweisen.

Unsere eingangs erwähnten Experimente, ferner die oben angeführten Angaben des Schrifttums, veranlaßten uns, mit der Plasmapherese auch auf anderem Gebiete, und zwar bei Sublimatvergiftung, einen Versuch anzustellen. Da wir und andere, wie *Trusler*, *Fischer* und *Richards*, bei Sublimatvergiftung stets Hypochlorämie beobachteten, erschien unser, im folgenden zu schilderndes therapeutisches Verfahren zur Bekämpfung der Sublimatvergiftung vielversprechend, zumal die schönsten Resultate der Kochsalztherapie gerade bei Hypochlorämie zu erzielen sind.

In unseren früheren Untersuchungen hat sich zur Ausführung der Sublimatvergiftung die intravenöse Darreichung am besten bewährt. Wir konnten nämlich die Erfahrung machen, daß die perorale Verabreichung keine exakte Dosierung zuläßt, da bei der Einführung durch die Magensonde sofortiges Erbrechen eintreten kann. — In unseren vorliegenden Experimenten führten wir die Vergiftung den Vorschriften von *Photakis* und *Nikolaidis* gemäß aus, indem wir pro Kilogramm Körpergewicht 0,005 g  $\text{HgCl}_2$  intravenös einspritzten. Selbst bei dieser Dosierung kam es vor, daß die Hunde binnen 1—2 Stunden nach der Injektion zugrunde gingen; die Mehrzahl der Tiere jedoch lebte noch 4—6 Tage nach der Vergiftung. Bereits in unseren oben erwähnten, mit *Rusznayák* gemeinsam ausgeführten Experimenten brachten wir die hypoproteinämischen Ödeme den Vorschriften von *Leitner* gemäß hervor, indem wir den Tieren ihrem Körpergewicht entsprechend 60—100 ccm Blut täglich entnahmen und mit der Magensonde 1000—1500 ccm *Lockesche* Lösung zuführten. Auf diese Weise kamen die Ödeme meistens in 2—3 Tagen zur Ausbildung. In unseren vorliegenden Untersuchungen arbeiteten wir nach derselben Methode; die erste Blutentnahme und gleichfalls die erste Zufuhr der *Lockeschen* Lösung wurde 24 Stunden nach der Vergiftung bei den Tieren vorgenommen; die weitere tägliche Darreichung der *Lockeschen* Lösung mußten wir in 2—3 Portionen verteilt durchführen, da auf einmal eingeführte größere Mengen von den Tieren, die in den ersten Tagen ohnehin besonders oft erbrachen, nicht vertragen wurden.

Unsere Untersuchungen führten wir an 15 Hündinnen aus, an denen vorher eine Plastik ausgeführt wurde, um die Sammlung des Urins zu ermöglichen. 2 Tiere verendeten 2—5 Stunden, eines 12 Stunden nach der Vergiftung, also bevor noch unsere Therapie in Gang gesetzt werden konnte. Die restlichen 12 Tiere lagen vom 2. Vergiftungstage an apathisch im Verschlag, ernährten sich nicht, erbrachen oft, litten an blutiger Diarrhöe. Die Behandlung war infolgedessen ziemlich schwierig, besonders die Einführung der *Lockeschen* Lösung, da die Einführung der Magensonde bei den äußerst hingefallenen Tieren ungemein schwierig und somit die Möglichkeit einer Aspiration nicht sicher zu vermeiden war. Bei einer unserer Hündinnen, die am 4. Vergiftungstage einging, zeigte die Obduktion tatsächlich das Bestehen einer beiderseitigen Aspirationspneumonie, wobei die Urinausscheidung des Tieres bis zum letzten Tag normal blieb.

Die Diurese der mit Sublimat vergifteten Tiere verhält sich in der Weise, daß entweder am 1. Vergiftungstag vollkommene Anurie eintritt oder der Harn am 2.—3. Tage sukzessive bis zur totalen Anurie weniger

wird. Da eine genaue Kontrolle der Diurese behufs einer rationellen Ausführung der Behandlung von großer Wichtigkeit war, katheterisierten wir die Tiere regelmäßig dreimal im Tage; bei den behandelten Tieren konnten wir nämlich die überraschende Beobachtung machen; daß von den 11 Tieren nur bei 6 vollkommene Anurie eintrat; 5 dagegen begannen nach 1—2 Tagen wieder Harn auszusecheiden, eines verendete trotz der Behandlung am 3. Vergiftungstage. Unsere Behandlung setzten wir im allgemeinen noch 2—4 Tage nach Wiederkehr der Diurese fort, und zwar in der Weise, daß erst die Venenpunktionen weggelassen wurden, währenddem wir die Verabreichung der *Lockeschen* Lösung noch einige Tage hindurch fortsetzten. Bei den Tieren, die nach der Vergiftung keine bedeutende Oligurie zeigten, führten wir unsere Behandlung nur kürzere Zeit hindurch fort. Nach vollkommener Einstellung der Behandlung werden die bis dahin stark ödematösen Tiere meistens in einem Tag ganz ödemfrei und auch ihr Allgemeinbefinden verbessert sich in einigen Tagen wesentlich, der Appetit nimmt zu, sie werden munter. Nur bei 2 Tieren konnten wir nach Einstellung der Behandlung von Zeit zu Zeit rückkehrendes Erbrechen und Durchfälle beobachten.

Was das Erscheinen der Ödeme anbelangt, machten wir die Beobachtung, daß diese meistens am 2.—4. Tage der Behandlung auftreten; zwischen der Diurese und der Ödembildung konnten wir jedoch keine Gesetzmäßigkeit entdecken. Wir hatten nämlich Fälle, die trotz der hinlänglichen Diurese schon am 2. Behandlungstage Ödembildung zeigten, während bei anderen trotz der sofort eintretenden Anurie die Ödeme nur am 3.—4. Tage zum Vorschein kamen. Das Körpergewicht der vergifteten Tiere fällt in den ersten Tagen und nimmt auch in der darauffolgenden Zeit trotz der bedeutenden Flüssigkeitsaufnahme kaum zu. Das normale Gewicht der Tiere kehrt nur 2—4 Wochen nach dem vollkommenen Verschwinden der Vergiftungssymptome zurück.

Die *Ergebnisse* unserer Experimente sind also im folgenden kurz zusammenzufassen: Von den 15 vergifteten Tieren gingen 3 zugrunde; bevor noch unsere Therapie in Gang gesetzt wurde. (Die Resultate der histologischen Untersuchung der Nieren dieser Tiere haben wir in einer früheren Arbeit mitgeteilt.) Ein Tier verendete am 3. Tag, nach 2tägiger Behandlung an Bronchopneumonie, eines am 4. Tage der Behandlung nach 3tägiger Anurie. Die restlichen 10 Tiere überlebten die Vergiftung und erwiesen sich in kurzer Zeit klinisch geheilt. Der größte Teil derselben ist heute noch am Leben, einige wurden zwecks histologischer Bearbeitung der Nieren getötet. 2 von ihnen wurden 20 Tage, 2 weitere 3½ Monate nach der Vergiftung getötet.

Bei diesen Tieren zeigte die histologische Untersuchung der Nieren in sämtlichen Fällen das Bestehen von vorwiegend degenerativen Erscheinungen. Trübe Schwellung, Bildung von Vakuolen in dem Epithel der Tubuli contorti I. ord., ferner Erscheinungen von Fettkörnchen in den *Henleschen* Schleifen sind in beiden Fällen

zu beobachten. Die Desquamation des Epithels, schlechte oder gar keine Kernfärbung, also nekrotische Erscheinungen, ferner stellenweise Herde von Rundzellen in der Umgebung der Tubuli contorti konnte nur in den nach  $3\frac{1}{2}$  Monaten untersuchten Fällen nachgewiesen werden, jedoch hier auch nicht in dem Maße, daß von einer nekrotisierenden Sublimatnephrose gesprochen werden könnte. Obzwar aus pathologisch-anatomischem Standpunkte die später untersuchten Fälle den früheren aufgearbeiteten gegenüber entschieden ein ausgeprägteres Bild der toxischen Erscheinungen aufweisen, ist wohl ein dauernder Erfolg unserer Therapie nicht anzusprechen. Diesbezüglich sei an unsere jüngst erschienene Arbeit hingewiesen, wo das histologische Bild der Niere von genau nach derselben Methode vergifteten, jedoch nicht behandelten Tieren eingehend dargelegt wurde. Schwere Nekrose des Nierenepithels mit Verkalkung desselben sind in diesen Fällen durchwegs zu beobachten gewesen.

Aus unseren Schilderungen geht also hervor, daß *unter der Wirkung unserer Behandlung eine überraschend große Zahl der mit Sublimat vergifteten Tiere am Leben blieb*. Um diesen therapeutischen Erfolg zu erklären, müssen wir das Zusammenwirken mehrerer Faktoren annehmen: Der Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr einerseits und der wiederholten Blutentnahme andererseits.

Die günstige Wirkung der Kochsalzlösung-Zufuhr bei Sublimatvergiftung ist allgemein bekannt und wurde in letzterer Zeit von *Erklenz*, *Schlayer*, *Blum* und *Michaud* auch experimentell begründet. Wenn auch in einigen Fällen günstige Resultate erzielt werden konnten, ist dieses Verfahren keineswegs als unbedingt zuverlässliche Therapie der Sublimatvergiftung zu betrachten. Des ferneren müssen die bereits erwähnten Experimente von *Jeney* hervorgehoben werden, der bei mit Sublimat vergifteten Hunden durch intraperitoneale Kochsalz- und Traubenzuckerinfusionen schöne Resultate erzielte. Erwähnenswert sind auch die Versuche von *Balázs* und *Rosenák*, die bei schwerer Sublimatanurie an Menschen Peritonealdialisen vornahmen. *Balázs* rät auf Grund seiner an sehr großem Material gesammelten Erfahrungen in den ersten Vergiftungstagen zu wiederholten Venenpunktionen. Er schlägt auch wiederholte Dextroseinfusionen vor.

*Mazgon* führt ihre bei Chromnephritis erzielten günstigen Resultate neben der Kochsalztherapie auch auf die eingeführten großen Flüssigkeitsmengen zurück, wodurch eine erhöhte Diurese und die Verdünnung der toxischen Stoffe bewirkt wird. *Mazgon* rechnet jedoch auch mit der Möglichkeit, daß die Kochsalzeinfuhr auf das Nierenparenchym selbst von günstiger Wirkung sei, eine Annahme, für deren Richtigkeit auch der Umstand sprechen zu scheint, daß die schönen therapeutischen Resultate bei normalem Kochsalzspiegel erzielt wurden. Derselbe Wirkungsmechanismus ist wohl auch dieser unserer bei Sublimatvergiftung durchgeführten Therapie zuzuschreiben. Obwohl das Bestehen eines Gefäßspasmus bei Sublimatnieren unwahrscheinlich ist, könnte die Möglichkeit angenommen werden, daß die wiederholte große Flüssigkeitszufuhr als Wasserstoß wirkt. Bedenkenswert ist hierbei der Umstand, daß trotz

dieser beträchtlichen Belastung des Kreislaufes das Auftreten von Lungenödem in keinem Falle beobachtet wurde und ist vielleicht die Annahme berechtigt, daß hierin der andere Faktor unserer Therapie, die wiederholten Blutentnahmen, eine wichtige Rolle spielten.

Die *Venesektion* besaß in der Therapie der akuten Nephritis von jeher eine bedeutende Rolle. Ihre günstige Wirkung ist angeblich darauf zurückzuführen, daß der bei akuter Nephritis bestehende Angiospasmus hierdurch gesprengt und so der Kreislauf entlastet wird. Eine Entgiftung des Organismus spielt nach *Volhard* und anderen somit bei akuter Nephritis keine Rolle. Bei Sublimatvergiftung ist hingegen anzunehmen, daß die Blutentnahme die Entleerung der Blutdepots mit sich bringt und hierdurch „ruhende“ Blutmengen in dem Kreislauf treibt. Ob somit auch die Ausscheidung der toxischen Stoffe, also die Entgiftung des Organismus gefördert wird, mag dahingestellt bleiben. Daß in unserer Therapie der experimentellen Sublimatvergiftung nicht allein die Venenpunktion der ausschlaggebende Faktor gewesen ist, beweisen unsere Experimente, in welchen wir nach derselben Methode vergiftete Tiere nur durch Blutentnahmen behandelten, ohne die großen Mengen *Lockescher* Lösung einzuführen; die Tiere verendeten ohne Ausnahme in kurzer Zeit unter den bekannten schweren Vergiftungssymptomen.

Aus unseren Experimenten ist also ersichtlich, daß die Wirksamkeit unserer beschriebenen Therapie der Sublimatvergiftung dem *Zusammenspiel von 2 Faktoren, der langdauernden Zufuhr von Lockescher Lösung und der wiederholt durchgeführten Venenpunktion* zuzuschreiben ist. An und für sich ist weder durch die Kochsalzlösung-Zufuhr, noch durch die Blutentnahmen ein hinlänglicher Erfolg zu erzielen, die entgiftende, diuretische und das Nierenparenchym günstig beeinflussende Wirkung der Kochsalzlösung wird jedoch durch die Entlastung des Kreislaufes mittels der Venenpunktionen vorteilhaft unterstützt und somit kann nicht nur eine erfolgreiche Überstehung der akuten Vergiftungserscheinungen, sondern auch eine dauernde Heilung der Sublimatintoxikation erreicht werden.

#### Literaturverzeichnis.

*Balázs u. Rosenák*: Wien. klin. Wschr. 1934 I, Nr 27. — *Balázs*: Sammlung von Vergiftungsfällen, Bd. 4, 1933. — *Bernard-Laudet et Uaisler*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 35 (1929). — *Blum*: La role du sel dans les néphrites. Paris 1931. — *Czoniczér u. Karády*: Orvoscépzés (ung.) 1933. — *Farkas*: Z. klin. Med. 126, 4 (1934). — *Jeney*: Orv. Hetil. (ung.) 1932, 806. — *Kalapós*: Klin. Wschr. 1933 I. — *Korányi*: Arch. f. exper. Path. (In Erscheinung.) — *Leiter, L.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26 (1928); 27 (1930). — *Mazgon*: Z. klin. Med. 1932, 481, 195. — *Michaud, L.*: Rev. méd. Suisse rom. 1928, Nr 4/6. — *Photakis u. Nikolaidis*: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 13 (1929). — *Schlayer*: Med. Klin. 1928 I. — *Trusler, Fischer u. Richardson*: Arch. int. Med. 41, 2, 234. — *Volhard*: Nieren und ableitende Harnwege. Berlin: Julius Springer 1931.